

發明專利說明書 200538431

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P4105758

※申請日期：P4.1.25

※IPC 分類：C07C 67/317

一、發明名稱：(中文/英文)

合成含有 CHF₂-或 CHF-官能基之化合物

Herstellung von Verbindungen mit der CHF₂- oder CHF-Gruppe

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商索爾威佛洛爾有限公司

SOLVAY FLUOR GMBH

代表人：(中文/英文)

萊勒·費雪爾博士 Dr. Reiner FISCHER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國 30173 漢諾威市漢斯-柏克萊路 20 號

Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

馬克斯·布朗

MAX BRAUN

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲；2004 年 3 月 8 日；EP 04 00 5507.1

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用以合成含有 $\text{CHF}_2\text{C}(\text{O})$ -或 $\text{CHFC}(\text{O})$ -官能基之化合物之方法，其經由加氫脫鹵素作用，尤其是加氫脫氯作用由相應之溴、碘或氯化物，較偏好由含有 $\text{CClF}_2\text{C}(\text{O})$ -或 $\text{CClFC}(\text{O})$ -官能基之化合物。

含有 $\text{CHF}_2\text{C}(\text{O})$ -或 $\text{CHFC}(\text{O})$ -官能基之化合物，尤其是酯類化合物以及二酯類化合物，皆為化學合成上具有價值之中間產物。

【先前技術】

目前習知該類化合物之合成乃是由相應之氯化合物，並經由氫元素將該氯原子置換而得。Takashi Tsukamoto 及 Tomoya Kitazume 等人於 1993 年 J. Chem. Soc. Perkin Trans.，第 1177 頁至第 1181 頁陳述，氯二氟乙酸乙酯與鋅於二甲基甲醯胺中反應，接著以酸水解處理而大量產生二氟乙酸乙酯(請參閱第 1177 頁，左欄)。然而卻未提到該酯類可以何種方式加以分離。

A. Yakubovich 及 S. M. Rozenstein 於 General Chemistry USSR. 期刊，第 31 卷(1961)，第 1866 頁至第 1870 頁中指出於 α 及 β 位置上被氯或溴所取代之酯類，會發生氯原子被氫元素所置換，並且被接上一個烷氧基。

【發明內容】

故本發明之任務為提供一種經過改良之方法，其用以合成含有 $\text{CHF}_2\text{C}(\text{O})$ -或 $\text{CHFC}(\text{O})$ -官能基之化合物，尤其是合成相應之酯類或二酯類化合物。該任務乃由根據本發明之方法所達成。

根據本發明之方法其作法是合成含有 $\text{CF}_n\text{HC}(\text{O})$ -官能基之化合物，其源自於一種 $\text{CF}_n\text{XC}(\text{O})$ -官能基以及鋅於一種做為質

子來源之醇類存在，於其中 n 代表 1 或 2，且 X 代表溴、碘或主要為氯原子，於其中 X 被氫元素所置換，於其中在 α 位置上及於 β 位置上被 X 所取代之化合物被排除其外。當中亦包括含有 (O)CCHFC(O)-官能基之化合物，其由一種含有 (O)CCClFC(O)-官能基之化合物所合成。於本發明之範疇中 X 為氫原子所置換；因此該類含有二個(或多個) X -取代基之化合物，該等化合物會發生 X 為氫原子，同時也會為烷氧殘基(源自於存在中之醇類)所置換，未為本發明所涵蓋。當然，含有二個或多個 $CF_nHC(O)$ -官能基之化合物亦可以由含有二個或多個 $CF_nXC(O)$ -官能基之化合物合成。接著加入更多之鋅及醇類。

醇類被作為該反應之質子來源；其亦可被過量使用，並且亦可做為溶劑使用。甚至連每種產物化合物皆可被當做為溶劑來添加。而二甲基甲醯胺或其他碳酸醯胺類則較偏好不包含在該反應混合物之中。

根據本發明之方法一種較受偏好之實施形式，其特徵為，含有一或二個 $CF_nHC(O)$ -官能基之化合物乃是由一種含有一或二個 $CF_nXC(O)$ -官能基之化合物所合成，於其中 n 及 X 具有前述所稱之代表性。較偏好者為含有一或二個 $CF_nHC(O)$ -官能基之化合物乃是由一種含有一或二個 $CF_nClC(O)$ -官能基之化合物所合成。

尤其受到偏好者為一種具有通式 $R^1CFHC(O)OR^2$ 之酯類之合成，其中 R^1 代表氟(F)；代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基；或代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基，其被至少 1 個氟原子所取代；以及 R^2 代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基；或代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基，其被至少 1 個氟原子所取代。再者較受偏好者為一種具有通式 $R^3OC(O)CFHC(O)OR^3$ 之二酯類之合

成，其中 R^3 代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基；或代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基，其被至少 1 個氟原子所取代。較受偏好之起始化合物為每種被氟原子所取代之化合物。

R^1 十分特別受到偏好代表氟原子或含有 1 至 3 個碳原子，其部份被氟化或過度被氟化。

R^2 以及 R^3 較偏好代表甲基、乙基、正丙基或異丙基。

R^1 較偏好代表氟原子或 CF_3 。

被作為質子來源之醇類(於必要時在過量下亦可做為溶劑使用)適切地相當於殘基 R^2 或 R^3 。

根據一項實施形式使用與此相對應之酸氯化物及醇類於原位上合成該種酯類。於此情況中，醇類不只是質子來源，也可使酸氯化物酯化。相應於多個酯類必須被使用。因該醇類被適當地於過量下使用，所以是毫無問題。

該項轉換反應在一種非質子性溶劑之存在下操作是具有好處的。於此情況中，尤其至少主要待合成之產物，例如含有一或多個 $CHF_2C(O)-$ 或 $CHFC(O)-$ 官能基之酯類或二酯類被使用做為非質子性之溶劑。腈類主要不以溶劑形式被含有。如上所述，亦較偏好不使用碳酸鹽胺類如 DMF 做為溶劑。

每個待置換之氯原子較偏好加入 0,9 至 2,1 當量之鋅。較偏好者為每個氯原子加入大約 1,1 至 2 個鋅原子；於計量化學上過量之鋅被證明是具有好處的。

含有溴、碘或氯等元素之起始化合物與鋅及醇類間進行之轉換反應之溫度介於 $50^\circ C$ 與相應醇類之沸點之間是具有好處的。

分離步驟可以依照常用之方法進行。

本發明另外一項標的為由二氟乙酸甲酯及甲醇所形成之恒

沸物(Azeotrop)，其可以在氯二氟乙酸甲酯、鋅及甲醇間進行轉換時被加以蒸餾。該種恒沸物例如可以被做為溶劑或清潔劑使用。其優點在於，其可以透過再蒸餾被加以純化，而不會改變其組成。然而其也可以被添加至由鋅及氯二氟乙酸甲酯及必要時甲醇等所組成之反應混合物中。端視所加入至恒沸物之用量可以減少做為質子來源之甲醇之用量；必要時可以將做為質子來源之甲醇完全刪除。該恒沸物然後做為溶劑之用，以及一由於所含甲醇一做為質子來源。

根據本發明之方法具有如下之優點，即達到高產率及高選擇性。溶劑如 DMF 在清運上亦較困難。

【圖式簡單說明】

【實施方式】

以下之範例是對本發明做進一步之說明，而不會對其範圍上做限制。

範例

範例 1：由氯二氟乙酸甲酯及鋅合成二氟乙酸甲酯

通則性操作方法：起始化合物、鋅及醇類以所陳述之比例，並且在所述之轉換時間及溫度內彼此相互轉換。以蒸餾法除去甲酯後始終產生一種由二氟乙酸甲酯及甲醇所形成之恒沸物，其在大氣壓力下之沸點恆為 64°C。將三氟甲苯加入該混合物中做為內標準品，並由 ^1H -及 ^{19}F -NMR 光譜確認其產率。該恒沸物可以進一步被轉換成其他之二氟乙酸化合物。在與氨氣反應之下，該酯類可以例如大量地被轉變成為二氟乙酸鹽胺。

反應條件整理於表 1 之中。

縮寫：

CDFAMe = 氯二氟乙酸甲酯

CDFAEt = 氯二氟乙酯

CDFACl = 氯二氟乙醯氯

MeOH = 甲醇

EtOH = 乙醇

Eq. = 當量

Zn = 鋅

表 1：反應參數及分析數據

	CDFAMe+1 當量之鋅 於甲醇中，回流			CDFAMe+1,5 當量之 鋅於甲醇中，50°C				CDFAMe+1,5 當量之 鋅於甲醇中，回流			
	1 小時	2 小時	3 小時	1 小時	2 小時	3 小時	4 小時	1 小時	2 小時	3 小時	4 小時
ClCF ₂ COOMe	29,1 ¹⁾	17,1	14,3	72,5	36,8	12,2	4,9	43,7	10,9	1,1	0,3
HCF ₂ COOMe	58,4	68,8	70,3	26,8	59,2	81,1	84,8	55,9	88,3	95,6	95,8
ClF ₂ COOH	3,5	3,1	3,9	0,7	1,5	1,7	1,1	0,04	0,04	0	0
HCF ₂ COOH	9	11,1	11,6	0,3	2,6	5	9,1	0,4	0,8	3,3	4

1) 數字以百分比表示

可以被確定的是過量之鋅以及甲醇回流之溫度對於產率具正面之作用。

範例 2：二氟乙酸乙酯之合成

轉換反應如同於範例 1，然而是在沸騰之乙醇中進行。於表 2 中整理出反應參數及分析數據。

表 2：反應參數及分析數據

	CDFAEt+1,5 當量之鋅 於乙醇中，回流		
	1 小時	2 小時	3 小時
ClCF ₂ COOEt	0,8 ¹⁾	0	0
HCF ₂ COOEt	61,6	84,9	89,9
ClF ₂ COOH	18,1	3,3	0,4

HCF ₂ COOH	19,5	11,9	9,7
-----------------------	------	------	-----

1) 數字以百分比表示

範例 3：由氯二氟乙酸甲酯於原位上合成之二氟乙酸乙酯之化合物

操作方法：將鋅先置入甲醇中，並添加氯二氟乙烯氣。該反應以放熱方式進行並產生氣體。於表 3 中整理出反應之參數及分析數據。

表 3：反應參數及分析數據

	CDFACl +1,5 當量之鋅 於甲醇中，1 小 時，室溫	CDFACl +1,5 當量之鋅 於甲醇中，1 小 時，回流	CDFACl +1,5 當量之鋅 於甲醇中，3 小 時，回流
ClCF ₂ COOMe	52,1 ¹⁾	0	0
HCF ₂ COOMe	16,7	24,1	24,1
ClF ₂ COOH	28,6	35,4	35,4
HCF ₂ COOH	2,6	36,1	36,2

1) 數字以百分比表示

該反應似乎在回流一小時候即告結束。推測應是生成之 HCl 非常迅速地與鋅反應，並且生成初生態之氫原子，其僅將 ClCF₂-官能基做部份之還原。更大幅度之過量應該更可對結果產生改善之效果。

【主要元件符號說明】

五、中文發明摘要：

含有 $\text{CHF}_2\text{C}(\text{O})$ -或 $\text{CHFC}(\text{O})$ -官能基之化合物可以由相應含有 $\text{CClF}_2\text{C}(\text{O})$ -或 $\text{CClFC}(\text{O})$ -官能基之化合物或相應之溴或碘化合物以及鋅在一種做為質子來源之醇類存在下被合成。較偏好者為含有 $\text{CHF}_2\text{C}(\text{O})$ -官能基之單酯類或含有兩個 $\text{CHFC}(\text{O})$ -官能基或 $(\text{O})\text{CCHFC}(\text{O})$ -官能基之二酯類以此方式被合成。

六、英文發明摘要：

Verbindungen mit einer $\text{CHF}_2\text{C}(\text{O})$ - oder $\text{CHFC}(\text{O})$ -Gruppe können aus den entsprechenden Verbindungen mit einer $\text{CClF}_2\text{C}(\text{O})$ - oder $\text{CClFC}(\text{O})$ -Gruppe oder der entsprechenden Brom- oder Jodverbindung und Zink in Anwesenheit eines Alkohols als Protonenquelle hergestellt werden. Bevorzugt werden Monoester mit einer $\text{CHF}_2\text{C}(\text{O})$ -Gruppe oder Diester mit zwei $\text{CHFC}(\text{O})$ -Gruppen oder $(\text{O})\text{CCHFC}(\text{O})$ -Gruppe auf diese Weise hergestellt.

十、申請專利範圍：

1. 一種用以合成含有 $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -官能基之化合物之方法，其源自於一種 $\text{CF}_n\text{XC(O)}$ -官能基以及鋅在一種做為質子來源之醇類存在，於其中 n 代表 1 或 2，且 X 代表溴、碘或主要為氯原子，於其中 X 被氫元素所置換，於其中於 α 位置上及於 β 位置上被 X 所取代之化合物被排除其外。
2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之方法，其特徵為，含有一個或多個 $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -官能基之化合物乃是由含有一個或多個 $\text{CF}_n\text{ClC(O)}$ -官能基之化合物所合成，於其中 n 及 X 具有於申請專利範圍第 1 項中所稱之代表性。
3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其特徵為，一種具有通式 $\text{R}^1\text{CFHC(O)OR}^2$ 之酯類之合成，其中 R^1 代表氟(F)；代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基；或代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基，其被至少 1 個氟原子所取代；以及 R^2 代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基；或代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基，其被至少 1 個氟原子所取代；或一種具有通式 $\text{R}^3\text{OC(O)CFHC(O)OR}^3$ 之二酯類之合成，其中 R^3 代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基；或代表含有 1 至 5 個碳原子之烷基，其被至少 1 個氟原子所取代。
4. 根據申請專利範圍第 3 項所述之方法，其特徵為， R^1 代表氟原子或含有 1 至 3 個碳原子，其部份被氟化或過度被氟化。
5. 根據申請專利範圍第 3 項所述之方法，其特徵為， R^2 以及 R^3 代表甲基、乙基、正丙基或異丙基。
6. 根據申請專利範圍第 3 項所述之方法，其特徵為， R^1 代表氟原子或 CF_3 。

7. 根據申請專利範圍第 3 項所述之方法，其特徵為，該醇類相當於殘基 R^2 或 R^3 。
8. 根據申請專利範圍第 3 項所述之方法，其特徵為，由酸氯化物及醇類於原位上合成該種酯類。
9. 根據申請專利範圍第 1 項所述之方法，其特徵為，於加入反應產物做為溶劑下操作。
10. 根據申請專利範圍第 9 項所述之方法，其特徵為，於合成二氟乙酸甲酯時加入由二氟乙酸甲酯及甲醇所組成之恒沸物，其作用為溶劑，必要時作用為質子之來源。
11. 該恒沸物乃是由二氟乙酸甲酯及甲醇所組成。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：